UNIVERSITE PARIS - SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS - SUD

45

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RAKOTOSON Roger
né le 1er Février 1932 à TANANARIVE (MADAGASCAR)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

1971

ETUDE D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE COMBINEE DANS LES TUMEURS DE L'OVAIRE

Président : Monsieur Pierre DENOIX, Professeur

UNIVERSITE PARIS - SUD - FACULTE DE MEDECINE PARIS - SUD

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

RAKOTOSON Roger

né le 1er Février 1932 à TANANARIVE (MADAGASCAR)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

ETUDE D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE COMBINEE DANS LES TUMEURS DE L'OVAIRE

Président : Monsieur Pierre DENOIX, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

in memoriam

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550419_0011

A ma Fille

A mes soeurs et à mes frères

A toute ma famille

Avec toute mon affection

A mes Parents

En gage de gratitude

A Monsieur le Professeur Pierre DENOIX

Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Professeur de la Chaire de Clinique Carcinologique

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance et l'expression
de notre profond respect.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur GRASSET

Monsieur le Professeur P. DENOIX

Monsieur le Docteur J.P. WOLFF

Monsieur le Docteur J.M. AUCLAIR

Monsieur le Professeur J. VARANGOT

Monsieur le Professeur D. MUSSET

Qu'ils trouvent ici nos sincères remerciements pour l'enseignement que nous avons reçu dans leurs services.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre WOLFF

Gynécologue de l'Institut Gustave Roussy

A qui nous devons non seulement le sujet de cette thèse mais aussi les conseils précieux pour la composer.

A Monsieur Le Professeur Jean-Louis AMIEL

Qu'il soit remercié pour l'aide et l'enseignement que nous avons reçus auprès de lui.

A Mesdames les Secrétaires

de l'Institut Gustave Roussy

A Mesdames les Infirmières

A tous ceux qui ont participé à la réalisation finale de ce travail.

Qu'ils trouvent ici
le témoignage de notre
reconnaissance.

ETUDE D'UN PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE COMBINEE

DANS LES TUMEURS MALIGNES ETENDUES

DE L'OVAIRE

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LA CHIMIOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE

HISTORIQUE.

La chimiothérapie anti-cancéreuse, science très jeune, qui n'a connu sa pleine expansion que vers le milieu du XXe siècle, était déjà suspectée du temps des pharaons.

En effet, l'application de substances diverses sur des tumeurs ulcérées était pratiquée dans l'Ancienne Egypte.

Au XIXe siècle, les tumeurs cutanées étaient traitées par des applications locales de résine de podophylline.

L'ère scientifique de la chimiothérapie commençait à poindre à cette époque là par la constatation de l'action de l'arsenite de potassium dans le traitement des leucémies chroniques, et surtout la découverte par Ehrlich en 1898 des nécroses des papilles rénales sous l'action du Diethylène-imine.

Entre les deux guerres, celles de 1914 et 1940, l'hormonothérapie des affections néoplasiques malignes se fit jour. Les cancers hormono-dépendants, essentiellement les cancers organes sexuels épithéliomas du sein et de la prostate ont trouvé leur évolution transformée par le traitement oestrogénique, ou la castration ovarienne, orchidienne. HUGGINS et HODGES (1941) ont remarqué le résultat favorable obtenu sur des cancers prostatiques grâce aux oestrogènes.

Trois ans plus tard, fut signalé l'effet lymphopenant des stéroïdes cortico-surrénales.

Mais la grande révélation de l'effet antimitotique (au sens strict du terme) revient à BUCHER (1939) par la découverte d'une substance extraite de la colchicine capable d'empoisonner le fuseau nucléaire de la cellule cancéreuse.

Donc cette voie ouverte sur l'étude anti-cancéreuse des plantes, se perpétua et permit, en 1955, la découverte de la vincoleucoblastine alcaloïde extrait de la pervenche, remarquable par sa faible coxicité.

Pendant toute cette époque, une autre voie d'étude sur la recherche de substances antimitotiques dans les produits extraits de micro-organismes a permis de lancer à Waksman et Woodnuff un antibiotique antimitotique en 1940, c'était l'actinomycine.

Depuis cette date, l'extraordinaire expansion de la chimie organique a ajouté à cet arsenal thérapeutique. Les produits de synthèse antimitotiques innombrables, pendant la dernière guerre, peu après que la Gateou "JOHN E. HARVEY" porteur de 100 tonnes de gaz moutarde fut coulé à BAR HARBOR, en Décembre 1943, un officier américain, ALEXANDER (1947) publia plusieurs cas d'atteinte des éléments sanguins sous l'effet de ce produit.

Dans les années suivantes, les découvertes se succédèrent à un rythme rapide : en 1946, KARNOFSKY 1949, RHOADS 1946, ont publié des résultats favorables dans les diverses lymphopathies malignes chroniques, spécialement Hodgkin grâce aux agents olcoylants, les dérivés à groupement B-chloro éthylamine ou "Moutarde".

Quant aux tumeurs malignes de l'ovaire, divers produits ont donné des résultats remarquables, dont la méthyl-BIS-B-chloroéthylamine (KARNOFSKY et coll. 1948), la TEM (SYKES et Coll. 1955),

la Thiotepa (BRULE et Coll. 1963), le 5 Fluoro-uracile (ELLISON 1961), la cyclophosphamide, son association avec l'A-methoptesine.

MODE D'ACTION ET POINTS D'IMPACT DES AGENTS ANTIMITOTIQU

Les éléments de la cellule qui sont particulièrement sensibles à l'effet de ces substances sont :

- soit leurs constituants habituels : fuseau nucléaire
  chromosomes
- soit leur structure protéïque :
  * acide désoxyribonucléique (A.D.N.)
  * acide ribonucléique (A.R.N.)

C'est donc aux divisions cellulaires que cette chimiothérapie tente de s'opposer ; il est commode de distinguer les actions sur le fuseau nucléaire (actions antimitotiques au sens strict du terme), et les actions sur les chromosomes ou leur structure de base qu'est l'A.D.N.

Action sur le fuseau nucléaire :

Certaines substances bloquent les divisions cellulaires en métaphase, sans toucher la synthèse de l'A.D.N. Ce sont les alcaloïdes extraits des plantes :

- la colchicine,
- la podophyltotoxine,
- la vincoblastine,
- et la leucocristine.

Action sur l'A.D.N.

La plupart des substances pour freiner la prolifération cellulaire agissent sur l'A.D.N. dont elles altèrent la structure moléculaire.

- Les agents alcoylants : * Moutardes à l'azote
  * Ethylène - Imine
  * Esters sulfoniques.

par un mécanisme ionique déplacent le principe actif de l'A.D.N. qui devient inactivé.

- Diverses actinomycines forment un complexe avec l'A.D.N. par liaison sélective dont la conséquence majeure est le blocage de la synthèse de l'A.D.N. dépendante de l'A.R.N.

Action sur l'A.R.N. et la synthèse protéique :

Des pyrimides fluorées, le 5 Fluoro-Uracile, altèrent l'A.R.N. dans lequel elles s'incorporent, d'où se produit un trouble de la synthèse protéique.

Action sur la synthèse des purines et pyramidines :

Dans le métabolisme des acides nucléiques, la 6 Mercapto-purine, le 5 Fluoro-Uracile inhibent la transformation de l'hypoxonthine en adénine, guonine ou l'incorporation de la thymidine.

LES PRODUITS.

Etant donné le nombre important des produits anti-cancéreux connus actuellement, nous sommes réduits à ne porter ici que des substances agissant sur les tumeurs de la division cellulaire.

I. Les INHIBITEURS de la DIVISION CELLULAIRE ou RADIOMIMETRIQUE

Leurs effets sur la division cellulaire ont une analogie d'action à ceux des rayons X, ce qui leur a valu le nom radiomimétrique.

A.- La série des moutardes à l'azote

Pendant la guerre de 1914-1918, un gaz de combat d'odeur piquante, de couleur brune appelé ainsi "gaz moutarde" fut employé comme arme de guerre par l'armée allemande. Il fut appelé encore "yperite" en raison de sa première utilisation près de la ville d'Ypres.

Au point de vue chimique, il s'agit de sulfure d'éthyle dichloré. On découvrit que ce corps est capable d'inhiber les tumeurs cutanées induites par des goudrons de houille, son homologue azoté, le trichloro-éthylamine présenta aussi les mêmes propriétés ; on donna le nom de "moutarde à l'azote" aux divers analogues portant deux restes chloréthyles fixés sur un atome azoté. De cette série nous n'allons étudier que :

- la sarcolysine
- l'endoxan
- le chloraminophène.

1°) La sarcolysine ou Melpholon ou Alkeron

est un chlorydrate (Dichlorethylamino) DL phenylalanine synthétisée en URSS avec l'idée de fixer le groupe cytotoxique sur un acide aminé aromatique ; on devrait ainsi pouvoir l'amener grâce à ce

support, jusqu'aux cellules tumorales, siège de synthèse protidique intense.

Elle est active surtout sur les tumeurs solides : seminomes dans le cadre de la gynécologie.

Elle se présente sous forme de comprimés à 2 mg soit sous forme d'ampoule de 10 mg.

La voie d'administration peut être :

- per os
- ou par voie intraveineuse en perfusion délivrée dans 250 ou 500 millilitres.

La dose est de : 0,1 - 0,2 mg/kg soit 7-14 mg

La cure est de : 20-80 mg/kg soit 1400-5600 mg/cure.

Elle doit être suivie d'une période d'intercure de 4-5 semaines et d'un contrôle de la numération formule sanguine pour prévenir les accidents.

2°) L'endoxan ou (cyclophosphamide)

Ce dérivé phospharomidique synthétisé en Allemagne en 1958 est transformé dans l'organisme en un métabolite actif. Il est donc doué d'une activité large anti-cancéreuse.

Elle se présente en comprimés à 50 mg ou en Ampoules de 100-200 mg.

La voie d'administration peut être :

- per os
- intramusculaire
- intraveineuse

La dose est de 2-8 mg/kg soit 140-560 mg

La cure est de 20-80 mg : 1400-5600 mg/cure.

C'est le produit qui donne le moins d'effets secondaires parmi les dérivés de la "Moutarde à l'azote".

La réparation de la leucopénie est plus rapide.

Sa complication particulière est l'alopécie qui survient dans 40-60 % des malades.

3°) Le chloraminophène (ou chlorombucil).

Dérivé aromatique synthétisé en Allemagne. L'acide P (dichlorethylamino - phenyl - butysique) s'administre per os.

A la dose de 0,1 - 0,2 mg/kg soit 7-14 mg/jour
avec une cure totale de 20-30 mg/kg soit 1400-1500 mg/cure.

Des troubles digestifs ont été signalés.

B.- La série Ethylène-Imine

1°) Le thiotepa (Triethylène-Thiophosphoramide) essayé depuis 1956 aux USA, trouve l'une de ses meilleures indications dans les tumeurs malignes de l'ovaire.

Il se présente en Ampoules de 10 milligrammes pouvant être administrées par voie locale intra-musculaire ou en perfusion intra-veineuse en proposant la solution extemporanément.

La dose est alors de 0,2 mg/kg soit 14 mg sans dépasser une cure totale de 1-2 mg par kg de poids soit 70-140 mg par cure.

Les effets secondaires sont tardifs à type de troubles sanguins et digestifs.

2°) Le degrannol (Mannomustive)

se présente sous forme d'ampoules contenant 50 mg de produit actif. Les voies d'administration peuvent être locales, intra-

musculaires ou en perfusion intraveineuse à la dose de 0,8 à 1 mg/kg par jour soit 70 mg/jour jusqu'à une cure totale de 1000 à 1500 mg.

Dans la forme locale, la dose est beaucoup plus importante, de l'ordre de 100-150 mg par injection jusqu'à assèchement de la cavité.

Les troubles hématologiques constituent son principal accident.

3°) Le Treminon

est un produit actif à faible dose de 0,001 à 0,0025 mg/kg soit 0,07 à 0,175 mg/dose.

Il s'emploie par voie intraveineuse.

II - Les ANTI-METABOLITES

L'acide folique est un facteur de croissance indispensable à certaines bactéries et, chez les vertébrés supérieurs, il se montre nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines, donc des nucléoprotéines.

1°) Les antagonistes de l'acide folique

inhibent l'acide dihydrofolique - reductose,empêchent la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétra hydrofolique.

- le methotrexate (ou amethoptesine)

analogue de l'acide folique a deux indications : la leucémie aiguë, et en gynécologie les tumeurs d'origine placentaire et embryonnaire.

Il se présente sous forme de comprimés à 2,5 mg ou d'ampoules de 5 mg.

La posologie est variable :

chez l'enfant, la dose est de 1-2,5 mg/jour

chez l'adulte, de 10-25 mg/jour 3 à 6 fois par semaine.

Ses principaux dangers sont la leucopénie, la stomatite, entéro-colite ; injectée pendant le début de la grossesse, elle peut déterminer des malformations foetales et souvent des avortements.

Son antidote, le citrovarum factor, se donne à la dose de 3-6 mg/jour per os.

2°) Les antagonistes des purines

Azothiopurine (immuron-immurel) est un dérivé utilisé comme immuno-suppresseur à la dose de 3-5 mg/jour per os.

3°) Antagonistes des pyrimidines

Le Fluoro-5-uracile (5 Fu) et le fluoro -5 desoxyuridine (5FuDR) en sont les deux représentants.

Le premier s'emploie surtout par perfusion intraveineuse après préparation extemporanée de 250 mg d'extrait sec donc 250 ou 500 millilitres de sérum physiologique. Comme le produit est sensible à l'action de la lumière il faut protéger le flacon pendant la perfusion.

La dose est de 14-15 mg/kg par jour pendant 14 jours. La toxicité est grande ; ses dangers sont à type de leucopénie, nausées, vomissements et diarrhée sanglante souvent mortelles.

4°) Antagonistes de l'acide glutaminique

Deux alcaloïdes de la pervenche (Vinco Rosea) sont aussi employés dans les tumeurs malignes de l'ovaire.

a) La Vincoblastine ou Velbé (sulfate de vinblastine)

se présente sous forme d'ampoules de 10 mg d'extrait sec à dissoudre dans 20 millilitres de sérum physiologique.

La dose est de 0,10 - 0,20 mg/kg soit 7-14 mg, 1 à 2 fois par semaine.

La toxicité porte sur les éléments sanguins, la muqueuse digestive, mais beaucoup moins importante que celle provoquée par le Fluoro 5 uracile.

b) La Leurocristine (vincristine, oncovin)

- à raison de 0,025 - 0,1 mg/kg
- 1 fois par semaine.

III - Les ANTIBIOTIQUES

- Contactent des liaisons sélectives au niveau des segments guonosine-cytosine de l'ADN.
- Inhibent donc la synthèse de l'ARN dépendant de l'ADN.

Les Actionomycines sont les premiers antibiotiques isolés des streptomyces par Wolkman ; action très nette sur les tumeurs de Wilm et sur les tumeurs malignes de l'ovaire ; elles potentialisent les effets de la radiothérapie.

- L'actinomycine C a été abandonnée
- L'actinomycine D ou Dactinomycine (Lyo vac, casmogen) en ampoules de 0,5 mg d'extrait sec est employée à la dose de 0,0 1 mg/kg par jour soit 0,7 mg par voie intraveineuse ; par cure de 5 jours.

IV - Les ENZYMES

La L. Asparaginase capable d'inhiber la prolifération de certaines formes de leucémies ne trouve pas d'application dans les tumeurs malignes de l'ovaire.

V - Les AUTRES THERAPEUTIQUES

Dans les cancers génitaux, on utilise à titre palliatif les hormones corticoïdes et ACTH qui diminuent la croissance des tissus.

D'autre part, les hormones mâles et femelles ont une action inhibitrice sur le cancer du sein et certains cancers génitaux.

ASSOCIATIONS DES PRODUITS ENTRE EUX

L'association de plusieurs produits est possible. Les plus intéressantes semblent être celles qui réunissent des produits agissant sur 2 points d'impact différents de la cellule.

Dans le cadre de notre étude, nous avons employé l'association de Thiotépa et 5 fluoro-uracile, ou celle de Méthotrexate, Velbé Actinomycine D.

A côté de ces associations simultanées, nous avons procédé à des associations dans le temps ou successions. On peut, bien sûr, être amené au cours d'une cure chimiothérapique, à changer de produit, lorsque le premier composé a été insuffisamment ou non efficace.

ASSOCIATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE A LA RADIOTHERAPIE

Vers les années 1960, un immense espoir était né sur la découverte d'effet "Radiosensibilisant" de certains produits. Un traite-

ment par ces substances augmenterait l'effet de la Radiothérapie sur la tumeur.

En fait, si l'association Radio-chimiothérapie est d'un grand intérêt en pratique, une simple addition des effets ne correspond pas nécessairement à une sensibilisation.

La chimiothérapie en tant que complément de l'éxerèse chirurgicale a été étudiée. MOORE et coll., 1957, ont noté des cellules néoplasiques dans la veine régionale qui draîne l'organe atteint pendant l'éxerèse chirurgicale d'une tumeur maligne.

L'idée de faire suivre ces interventions de cures chimiothérapiques est émise.

Lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne peuvent être pratiquées, les indications de la chimiothérapie sont au contraire très larges. Elle peut être administrée seule ou en association.

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT - PREVENTION et THERAPEUTIQUE

Les drogues anti-cancéreuses agissent comme une arme à double tranchant. Elles lèsent, non seulement les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules tissulaires normales.

- avant tout les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse.
- ensuite celles de la muqueuse digestive.

L'apparition de ces complications dépend de plusieurs facteurs :

1/ de l'état clinique initial de la malade : état général, sanguin, digestif.

2/ d'une irradiation antérieure.

3/ ou d'une autre chimiothérapie.

L'expression de ces complications est variable.

Dans les lésions hématologiques, elles se traduisent :

. par une leucopénie, thrombocytopénie,

. plus rarement anémie.

Elles apparaissent en moyenne 1 à 3 semaines après le début du traitement, en fait tout peut se voir selon les facteurs en présence.

La sus-infection doit être un objet de hantise, elle est liée à la diminution des dépenses de l'organisme, en rapport elle-même à une déficience immunitaire.

Dans les lésions muqueuses, toutes peuvent être intéressées:

- broncho-pulmonaires, génito-urinaires, mais

surtout : - digestives se traduisant par : vomissements
diarrhées.

En présence d'un état gravide, on doit interrompre toute thérapeutique anti-mitotique par crainte d'un effet térotogène.

La thérapeutique de ces complications consiste :

- avant tout à un dépistage d'une infection latente,
- un traitement anti-infectieux associé aux corticoïdes,
- isolement dans une chambre stérile,
- asepsie draconienne.

Dans les troubles sanguins :

- transfusions de sang frais,
de leucocytes,
de plaquettes.

La récupération des éléments sanguins est difficile à prévoir. En général :

- une décroissance lente sous chimiothérapie sera suivie d'une régénération lente, mais l'inverse n'est pas obligatoire.

- dans les cas d'associations radio-chimiothérapie avec irradiation préalable, la remontée des chiffres est beaucoup plus lente.

Ces manifestations, en général bien supportées, mais jamais à l'abri d'une complication sévère, doivent toujours nous inciter à prendre une attitude prophylactique sérieuse.

-=-=-=-=-

DEUXIEME PARTIE

ETUDE d'un PROTOCOLE de CHIMIOTHERAPIE COMBINEE dans 59 CAS de TUMEURS MALIGNES ETENDUES de l'OVAIRE à l'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY.

PRESENTATION DES DOSSIERS.

Notre étude porte sur 59 cas de tumeurs malignes étendues de l'ovaire, traités de 1965 à 1970 à l'Institut Gustave Roussy.

Avant cette période, la modalité thérapeutique était basée sur un produit : le Thiotepa. La chimiothérapie n'entrait pas dans un protocole logique, les malades se trouvaient dans un cadre thérapeutique à l'essai.

Par contre, depuis 1965, le traitement a été systématisé, en associant plusieurs produits. Nous avons employé une chimiothérapie basée sur :

- le thiotepa
- le 5 fluoro-uracile

Cette méthode répondait aux principes suivants :

1) une chirurgie première est indispensable chaque fois qu'il est possible de la pratiquer : pour assurer :

- le diagnostic
- le bilan de l'extension

: pour pratiquer l'éxérèse la plus large possible.

2) La radiothérapie complémentaire semble la suite logique du traitement.

3) La chimiothérapie enfin vient comme traitement palliatif, car on ne peut espérer de guérison par la chimiothérapie seule.

- 4 types de traitement peuvent donc être envisagés :

  . chimiothérapie associée avec chirurgie première et radiothérapie complémentaire.

  . chimiothérapie associée à la chirurgie seule.

  . chimiothérapie associée à la radiothérapie seule.

  . chimiothérapie employée seule.

La répartition par années des malades traitées est la suivante :

1965 :	3 malades
1966 :	12 malades
1967 :	12 malades
1968 :	8 malades
1969 :	17 malades
1970 :	7 malades

Un certain nombre de dossiers de malades traités en 1970 et vivants, n'ont donc pas été pris volontairement en considération.

TYPE de LESION

Comme nous l'avons indiqué dans notre introduction, il s'agit de formes étendues de tumeurs malignes de l'ovaire ; d'une part des métastases extra-abdominales et d'autre part des récidives de cancers déjà traités. Ces deux formes correspondent dans notre série à des stades III et IV de la classification de la FIGO et représentent 86 % de nos cas.

LE TYPE HISTOLOGIQUE

est dominé par les tumeurs épithéliales 51 cas.

4 dysembryomes,

3 tumeurs endocriniennes,

1 sarcome.

La pyramide des âges montre que 75 % des malades se situent entre 40 et 70 ans, avec deux chiffres maximum assez voisins dans la période de 50-59 ans et 60-69 ans, ce pic est légèrement déplacé à droite par rapport aux chiffres communément admis (50 - 60 ans).

NOTIONS ETIOLOGIQUES.

L'étude des antécédents gynécologiques à travers nos dossiers, a montré que :

La puberté apparaît habituellement à l'âge habituel entre 11 et 13 ans. Cependant, il a été noté :

- 2 pubertés précoces à 9 ans
- 3 pubertés relativement tardives à 15-16 ans.

Il ne s'agissait pas de tumeurs endocriniennes.

Des troubles menstruels à type :

- d'aménorrhée : 2 cas dont 1 traité par Norstétoïdes,
- de métrorragie : 2 cas.

Des douleurs du milieu du cycle, étiquetées douleur d'ovulation, ont été signalées : 6 cas.

La multiparité est une notion générale retrouvée dans un grand nombre de notre série :

- 1 cas de cancer végétant en voie de rupture a été découvert en cours de grossesse chez une femme de 22 ans enceinte de 4 mois ; le foetus a été sacrifié. L'ovariectomie bilatérale avec hystérectomie a été impraticable pour hémorragie en nappes, la malade était encore vivante en Janvier 1971 après une évolution de plus de 2 ans.

- 3 nullipares ont été trouvées dans cette série.

La ménopause survient normalement à 45 - 55 ans comme d'ordinaire semée de petits incidents à type :

- de ménorragie,
- de métrorragie,
- de méno-métrorragie,
- d'aménorrhée,
- de douleurs pelviennes.

Dans un cas, le dossier nous relatait l'histoire clinique d'une femme de 47 ans qui avait subi une castration radiothérapique pour épithélioma du sein et, à 66 ans, elle contractait un carcinome de l'ovaire.

-:-:-:-

LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.

Sont très variables.

- Souvent des signes abdomino-pelviens orientent le diagnostic :

  . Des douleurs :

    - abdominales ..... 13 cas
    - pelviennes ..... 9 cas
    - abdomino-pelviennes ..... 31 cas

  . Sciatiques droites ..... 2 cas

  . Douleurs lombaires ..... 3 cas

  . Douleurs crurales ..... 3 cas

  . Des métrorragies ..... 11 cas

    - pertes jaunâtres ..... 2 cas

  . Des troubles digestifs, à type :

    - de nausées, vomissements, constipation.
    - 1 cas de troubles dyspeptiques isolés 12 ans avant la découverte fortuite d'une métastase hépatique d'un adéno-carcinome de l'ovaire.
    - 7 cas de troubles digestifs associés.

- Ailleurs, une augmentation du volume abdominal peut ouvrir la scène ; elle peut être d'origine :

  - ascitique,
  - ou tumorale.

- L'ascite : 30 cas dont :
  - 19 ascites séreuses,
  - 10 ascites sanglantes,
  - 1 puriforme.

7 épanchements pleuraux dont 5 associés à l'ascite.

- Masse abdomino-pelvienne : 36 cas dont :
  - 19 cas de masse abdominale sus-pubienne,
  - 15 cas de masse pelvienne,
  - 1 cas de tumeur de l'aine ; il s'agissait d'une tumeur appendue au sigmoïde,
  - 1 cas de masse épigastrique.

Dans 20 cas, se trouvent associées ascite et masse abdomino-pelvienne.

L'altération de l'état général constitue un mode de début assez fréquent du cancer de l'ovaire. Il s'agit surtout d'amaigrissement progressif avec asthénie.

Dans 6 cas, une masse abdominale a été découverte en moins de six mois après le début de la déficience de l'état général.

Dans 3 cas, plus de six mois.

Très particuliers sont les signes endocriniens.

Nous avons dénombré deux cas de tumeurs de la granulose chez 2 femmes présentant des métrorragies :

- la première à 34 ans,
- la seconde à 53 ans en période ménopausique.

Les dosages hormonaux étaient en concordance dans le second cas, en désaccord dans le premier.

- 1 cas de thecomée chez une femme de 61 ans :
  - . présentant des troubles digestifs,
  - . sans métrorragies,
  - . aucune notion de dosage hormonal,
  - . par contre, des foyers d'endométrose extra-génitale.
- 3 cas de métastases à distance :
  - . ombilicales et vaginale, en fin.
- 1 cas de surprise opératoire : opérée pour fibrome, la malade présente une tumeur de l'ovaire droit avec greffes utéro-annexielles.

En conclusion :

Le diagnostic du cancer de l'ovaire est un des plus difficiles à son stade de début ; faute de schémas classiques, on hésite à porter le diagnostic. Les signes sont peu évocateurs, mis à part :

. l'ascite et

. l'augmentation du volume de l'abdomen.

L'asthénie, l'amaigrissement, et la dégradation de l'état général sont des bons signes d'orientation d'autant plus importants qu'ils surviennent chez des femmes au moment ou après la ménopause.

Cependant ces signes ne constituent que des éléments de suspicion, et nécessitent des examens complémentaires pour assurer le diagnostic.

-=-=-=-=-

ETUDE PARACLINIQUE.

Les examens paracliniques ont servi non seulement à étayer le diagnostic mais aussi à permettre de faire le bilan de l'extension.

- L'hystérographie a le mérite de montrer les cavités utérines et tubaires avec leurs déformations éventuelles par les lésions de voisinage.

Dans un cas, il a été observé une dilatation du tiers externe de la trompe gauche.

Dans quatre cas, il s'agissait d'anomalies de la cavité utérine (irrégularité des bords).

- La pelvigraphie gazeuse isolée ou associée à l'hystérographie peut avoir le mérite de visualiser les contours des masses annexielles.

Malheureusement, chez une grande partie de nos malades, la masse adhérentielle était trop importante rendant illusoire l'expression d'une image fine tumorale.

Certains auteurs ont vanté les mérites de la coelioscopie. Elle peut révéler une tumeur passée inaperçue au cours de l'examen clinique ; si elle ne peut, avec certitude, préciser la nature d'une lésion encapsulée, elle permet d'observer parfois des lésions bourgeonnantes, voire une dissémination nodulaire pelvienne.

Sa valeur est inestimable, pour certains auteurs (PALME CHARTIER-DUBOST, HENRION) pour le diagnostic et la surveillance post-thérapeutique des tumeurs ovariennes (second-look des Anglo-saxons).

Pour d'autres auteurs (THOYER-ROZAT et SENEZE) la coelioscopie est par contre illusoire et dangereuse, gênée par les adhérences, l'inflammation et l'ascite.

Cet examen a été rarement pratiqué dans nos cas ; la tumeur maligne ovarienne était déjà tellement probable que la laparotomie exploratrice s'imposait d'emblée.

Elle a été pratiquée une fois, dans un cas :

- l'examen a montré des métastases hépatiques péritonéales
- l'acte chirurgical était d'ailleurs dépassé, en outre des métastases pulmonaires existaient.

Elle retrouvera plutôt droit de cité dans les cas où les signes cliniques sont frustes.

Les AUTRES INVESTIGATIONS

1) Les frottis cervico-vaginaux :

Il est illusoire d'espérer par ce moyen d'arriver à un but diagnostique, les cellules néoplasiques d'origine ovarienne étant trop rarement trouvées dans le vagin. Dans notre étude, en aucun cas, le frottis n'a prouvé son efficacité pour la détection du cancer de l'ovaire

Par contre, il s'est avéré 2 fois positif chez 2 femmes qui ont présenté des métastases vaginales.

De même pour les tumeurs endocriniennes, le frottis a un immense intérêt pour l'étude de l'imprégnation hormonale ; le prélèvement de prédilection se fait au niveau du cul-de-sac latéro-vaginal et non du cul-de-sac postérieur.

Sur 3 cas de tumeurs endocriniennes, nous avons eu deux cas de concordance entre le résultat histologique et celui du frottis et un résultat contradictoire.

2) L'étude cytologique du liquide péritonéal est plus fructueuse, la découverte dans le liquide d'ascite de cellules néoplasiques en placards d'aspect mésothélial, oriente volontiers vers une origine ovarienne. Toutes les fois où nous l'avons pratiquée, le résultat était de la classe IV, mais le cancer était déjà évident cliniquement.

3) L'étude cytologique du liquide de lavage péritonéal a été proposée, soit pour le dépistage, soit pour le contrôle de la diffusion des cellules cancéreuses. Nous n'avons pas eu l'occasion d'employer cette méthode.

Nous pouvons dire, en conclusion, que l'examen clinique et paraclinique sus-cité ne nous permet pas à coup sûr de porter le diagnostic de malignité d'une tumeur de l'ovaire et de faire le bilan complet de l'extension.

Seule la laparotomie exploratrice reste le seul moyen pour y parvenir et faire l'examen histologique indispensable.

En tous cas, dans notre étude, c'est elle qui nous a permis de faire :

. le bilan de l'extension tumorale in situ.

. le prélèvement pré-opératoire d'un certain nombre de lésions pour le diagnostic histologique.

La nature maligne étant vraisemblable, se pose enfin un dernier problème, l'étude de l'extension aux organes voisins avant l'intervention. A l'I.G.R., un certain nombre d'examens sont effectués de façon systématique à l'entrée de la malade.

La cytoscopie permet de montrer une atteinte vésicale, soit par envahissement (localisation rare) soit par refoulement de la vessie par la masse tumorale. 10 cas anormaux ont été signalés :

- 7 cas de déformation de la cavité,
- 1 cas d'absence d'éjaculation urétérale,
- 2 cas d'oedème du trigone.

L'urographie intraveineuse après contrôle de l'urée sanguine a montré :

- 6 cas d'urétro-hydronéphrome,
- 1 cas de rein muet droit,
- 5 cas de refoulement urétéral.

Ces anomalies doivent modifier l'objectif thérapeutique en donnant en priorité le sauvetage d'un rein lésé.

Le lavement baryté précédé ou non de rectoscopie a révélé :

- 7 cas de rétrécissement serré de la jonction recto-sigmoïdienne,
- 5 cas de refoulement du colon,
- les rectoscopies ne pouvaient franchir plus de 16 cm à partir de l'anus.

De même, l'urographie intraveineuse permet une modification de l'objectif thérapeutique, de même le lavement baryté peut faire envisager un changement dans la conduite thérapeutique.

La radiographie pulmonaire pratiquée systématiquement pour dépister d'éventuelles métastases pleuro-pulmonaires, a montré :

- 7 épanchements pleuraux,
- 2 métastases pulmonaires.

L'étude du liquide pleural a décelé 5 fois l'existence de cellules néoplasiques.

Enfin aujourd'hui on a recours à la lymphographie pour préciser l'extension ganglionnaire. L'examen n'est pas toujours positif.

- En cas de positivité les images de lacunes sont incontestables mais toutes les images ne sont pas facilement interprétables incitant la valeur de leurs interprétations très inégales selon leurs auteurs.

En conclusion, la pratique des examens complémentaires permet d'avoir une meilleure idée de l'extension des lésions en révélant :

- La possibilité de l'envahissement du rectum (plus fréquent que dans le cancer du col qui engaîne plutôt les uretères) révélée par le lavement baryté et la rectoscopie.

- La relative fréquence des troubles urinaires évoqués par les anomalies des urographies intraveineuses et cystoscopies mais beaucoup moins que dans les cancers du col.

- La présence des métastases pleuro-pulmonaires grâce à la radiographie.

- Et enfin dans l'étude du liquide de ponction ascitique ou pleurale la présence de cellules néoplasiques.

ETUDE de l'EXTENSION.

Abordons maintenant l'étude de l'extension tumorale. Rappelons que la classification a été établie à ventre ouvert et les renseignements utilisés étaient les données cliniques et le compte-rendu opératoire des 59 dossiers. Deux classifications ont été utilisées :

1°/ La classification internationale T.N.M. établie à STOCKHOLM en 1961.

2°/ La classification par stade (FIGO).

Nous avons employé les deux méthodes que nous allons étudier d'une manière comparative maintenant.

1°/ La première qui est celle de la classification T.N.M. (*) a le mérite de permettre à tous les centres cancéreux mondiaux d'employer une codification claire, nette, comprise d'une façon internationale. Cependant elle paraît avoir quelques failles car elle ne tient compte

- ni de la taille de la tumeur,
- ni des végétations intra-kystiques,
- ni de la notion de rupture de la capsule ovarienne,
- ni de la présence d'une éventuelle ascite.

D'autre part, cette classification, malgré sa clarté, est très fastidieuse par rapport à d'autres qui se bornent à quatre stades ; nous y arrivons donc.

(*) T.N.M. : Tumeurs - Nodules ou ganglions - Métastases -

De même pour les tumeurs endocriniennes, le frottis a un immense intérêt pour l'étude de l'imprégnation hormonale ; le prélèvement de prédilection se fait au niveau du cul-de-sac latéro-vaginal et non du cul-de-sac postérieur.

Sur 3 cas de tumeurs endocriniennes, nous avons eu deux cas de concordance entre le résultat histologique et celui du frottis et un résultat contradictoire.

2) L'étude cytologique du liquide péritonéal est plus fructueuse, la découverte dans le liquide d'ascite de cellules néoplasiques en placards d'aspect mésothélial, oriente volontiers vers une origine ovarienne. Toutes les fois où nous l'avons pratiquée, le résultat était de la classe IV, mais le cancer était déjà évident cliniquement.

3) L'étude cytologique du liquide de lavage péritonéal a été proposée, soit pour le dépistage, soit pour le contrôle de la diffusion des cellules cancéreuses. Nous n'avons pas eu l'occasion d'employer cette méthode.

Nous pouvons dire, en conclusion, que l'examen clinique et paraclinique sus-cité ne nous permet pas à coup sûr de porter le diagnostic de malignité d'une tumeur de l'ovaire et de faire le bilan complet de l'extension.

Seule la laparotomie exploratrice reste le seul moyen pour y parvenir et faire l'examen histologique indispensable.

En tous cas, dans notre étude, c'est elle qui nous a permis de faire :

. le bilan de l'extension tumorale in situ.

. le prélèvement pré-opératoire d'un certain nombre de lésions pour le diagnostic histologique.

M_1b = à l'intérieur de la cavité péritonéale atteignant :

. épiploon
. intestin grêle
. mésentère

M_1c = en dehors de la cavité péritonéale.

b.- Les différents stades :

Stade I englobe les tumeurs limitées à 1 ou 2 ovaires.

Stade Ia : Tumeur limitée à 1 ovaire ; pas d'ascite (I) capsule rompue (II) capsule non rompue.

Stade Ib : Tumeur limitée aux 2 ovaires, pas d'ascite (I) capsule rompue (II) capsule non rompue.

Stade Ic : Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ; présence d'ascite avec cellules néoplasiques.

Stade II : tumeur évoluant sur un ou deux ovaires, se propageant dans le pelvis.

Stade IIa : Envahissement de la Trompe et de l'utérus ou de l'autr ovaire.

Stade IIb : Envahissement des autres organes du pelvis.

Stade III : Tumeur envahissant un ou deux ovaires avec métastase péritonéale.

Stade IV : Tumeur avec métastase extra-abdominale.

Dans notre étude, nous notons que 86 % des cas sont au stade III et IV, Ce sont donc des formes étendues, de sombre pronostic dont nous nous sommes efforcés d'améliorer la thérapeutique.

Etude des Extensions

TP_1 No Mo = 1

TP_1 Nx M_1G = 1

TP_3 Nx - M_1a = 8

TP_3 Nx - M_1b = 6

TP_3 Nx - M_1c = 2

TP_3 Nx + M_1a = 1

TP_3 Nx + M_1b = 1

TP_3 Nx + M_1c = 5

TP_4 Nx - M_1a = 1

TP_4 Nx - M_1b = 10

TP_4 Nx - M_1c = 18

TP_4 Nx + M_1a = 0

TP_4 Nx + M_1b = 1

TP_4 Nx + M_1c = 4

Stade I

. 1 a = 1

. 1 b = 0

. 1 c = 0

Stade II

. II a = 1

. II b = 6

Stade III = 18)
)
) 86 %
Stade IV = 33)
)

ETUDE MICROSCOPIQUE

Après l'étude macroscopique des lésions, nous allons décrire maintenant les caractères microscopiques des tumeurs. Nous y sommes parvenus grâce à des prélèvements effectués :

- soit au cours de la laparotomie exploratrice,
- soit par biopsie ganglionnaire : inguinale ou sus-claviculaire,
- soit sur des métastases à distance : vaginales ou ombilicales,
- soit sur des pièces anatomiques d'autopsies,
- soit enfin sur des coupes histologiques venant de l'extérieur.

D'après notre tableau, 80 % des lésions sont des tumeurs épithéliales

20 % des tumeurs malignes rares.

Ces 59 cas se répartissent ainsi :

50 cystodénocarcinomes séreux soit presque 80 % des cas ; il s'agit en effet de la forme histologique la plus fréquente pour un grand nombre d'auteurs.

Le diagnostic n'a pas été toujours évident à cause :

- du stade de différenciation de la tumeur,
- de son activité secrétoire.

1 cystodénocarcinome mucineux

C'est une forme moins fréquente dans cette série, mais le hasard des statistiques peut aussi expliquer ce faible chiffre.

1 adénocarcinome endométroïde d'origine ovarienne.

Il s'agit d'une femme qui présentait un adénocarcinome bien différencié sur un ovaire avec des ilôts de muqueuse endométriale atrophique (l'utérus était indemne).

2 tumeurs de la granulosa dont les dosages hormonaux pratiqués dans le laboratoire du Professeur JOYLE chez une des deux malades, étaient en contradiction avec l'histologie.

1 thécome à évolution maligne chez une femme de 61 ans, ménopausée ; la tumeur présentait des foyers d'endométriose comme une conséquence de la réaction oestrogénique de la tumeur ovarienne.

1 sarcome fibroblastique : chez une jeune fille de 19 ans présentant une longue période d'aménorrhée secondaire après la puberté, et une mutation de voix.

4 dysembryomes malins dont :

- Un, très volumineux kyste de 5 k 200 multi-tissulaire composé de tissu cutané et ses dérivés, de cartilage, de tissus osseux et de tissu nerveux parfaitement différencié accompagné d'autre part de cellules d'aspect embryonnaire, indifférencié, très prolifératives.

- le 2ème cas était celui d'une femme de 30 ans qui présentait au point de vue macroscopique et microscopique une métastase encéphaloïde de l'épiploon avec un type tissulaire bien différencié composé de tissu cérébral avec ébauche de plexus choroïde méningé et plage de tissu neuroïde embryonnaire, et de tissu de type respiratoire et digestif. La présence de tumeur nerveuse était toujours considérée comme élément péjoratif.

- le 3ème cas montrait un désembryome tissulaire peu mature.

- le 4ème cas relate l'histoire extraordinaire d'un épithélioma épidermoïde évoluant favorablement pendant 45 mois.

Il s' agissait d'un épithélioma spino-cellulaire greffé sur un kyste dermoïde, la dégénérescence du kyste en question était l'hypothèse la plus vraisemblable.

Après avoir reconnu la nature macroscopique et microscopique de la tumeur ovarienne, se pose le problème de diagnostic différentiel.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Etant donné les formes étendues de nos lésions dans la série de 59 cas de notre étude, un simple examen clinique, même aidé des examens complémentaires que nous avons étudiés, arrive difficilement à localiser l'origine de la tumeur. L'importance de la masse tumorale, les adhérences aux organes voisins, les métastases, ne font que se surajouter aux difficultés. Seul l'examen histologique nous a permis d'éliminer un certain nombre de tumeurs non ovariennes.

La première est une tumeur colique où une des lames était étiquetée tumeur ovarienne, mais aucune structure ovarienne n'était reconnaissable. Sur les autres lames, les coupes intéressaient

un fragment de paroi colique, la tumeur est fortement muci-secrétante les cytologistes ont plaidé plutôt pour une métastase ou extension de voisinage de la tumeur digestive qu'un carcinome primitif de l'ovaire. Nous l'avons donc éliminé de nos 59 cas.

Plus difficile encore, se trouve la situation des histologistes devant un cancer glandulaire du corps ou de l'endocol utérin, ou d'un cancer de la trompe. Dans deux cas bien déterminés : d'abord de carcinome utérin avec métastase ovarienne bilatérale, le caractère primitif ou secondaire de la lésion ovarienne n'a pas été établi. Il en est de même pour un carcinome tubaire où les histologistes n'étaient pas d'accord sur le diagnostic.

Nous avons insisté sur le rôle de l'examen histologique plus haut pour l'établissement d'un diagnostic de la tumeur ovarienne, et nous voyons qu'elle présente des insuffisances ; il nous est arrivé de retrouver le type histologique seulement après autopsie.

La démarche diagnostique est maintenant arrivée à son terme, étudions les modalités thérapeutiques.

-=-=-=-=-

LES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES

Si le but de notre étude est de parler de la chimiothérapie dans les tumeurs malignes de l'ovaire, il nous est impossible de passer sous silence l'apport de la chirurgie et des agents physiques dans le traitement de ces tumeurs.

La chirurgie reste le traitement de base des tumeurs malignes de l'ovaire;

La radiothérapie pelvienne, puis abdominale semble être la suite logique de cet acte chirurgical.

Les indications de la chimiothérapie sont donc essentiellement :

- les lésions pelviennes ou abdomino-pelviennes diffuses
- les formes à métastases extra-abdominales
- et les récidives des cancers déjà traités par chirurgie ou par radiations ionisantes.

Ces deux formes représentent
86 % de nos cas.

I - LA CHIRURGIE.

- est l'étape capitale du traitement.

- La voie d'abord doit être médiane.

- L'exploration comporte une étude des lésions, l'examen du côté opposé, l'examen de l'ensemble de l'appareil génital et une inspection minutieuse de l'ensemble de la cavité péritonéale.

- L'exérèse doit comporte une hystérectomie avec annexectomie. Cependant elle n'a pas toujours été réalisée.

a. L'ovariectomie unilatérale :

Nous en avons dénombré 4 cas.

Ces 4 malades ont subi cette intervention pour une tumeur limitée unilatérale et sans adhérences avec les autres viscères pelviens, ni greffes métastatiques.

b. L'annexectomie avec ablation de la trompe homolatérale.

2 cas ont été pratiqués à titre palliatif, étant donné l'étendue des lésions, les processus adhérentiels péri-annexiels.

c. L'ovariectomie bilatérale simple est illogique.

d. C'est l'annexectomie bilatérale suivie d'une hystérectomie totale qui répond seule aux exigences des tumeurs malignes de l'ovaire.

D'une part, l'utérus n'a plus sa raison d'être une fois que les deux ovaires sont extirpés et, d'autre part, l'ablation maximale de tissu malin apporte à la chimiothérapie un supplément d'efficacité. Elle a été réalisée dans 14 cas.

Malheureusement, cette chirurgie est parfois très mutilante et n'est pas toujours possible ; parfois même, aucune exérèse chirurgicale n'est possible et c'est ainsi que nous étions réduit à la simple chirurgie exploratrice dans 36 cas, non seulement en raison du volume de la tumeur elle-même, mais aussi en raison de son extension pelvi-abdominale.

Des interventions atypiques sont souvent les seules possibles dans de nombreuses tumeurs malignes. Ce sont des interventions de nécessité conduisant à des ablations partielles insatisfaisantes en raison de l'extension des lésions.

- Deux malades ont subi une colpohystérectomie avec lymphadénectomie pour une tumeur envahissant l'utérus et les ganglions iliaques.

- Une autre malade a subi une résection partielle du grêle.

Types d'interventions exécutées :

- Laparotomie exploratrice	36 cas
- Ovariectomie unilatérale	4 cas
- Annexectomie unilatérale	2 cas
- Ovariectomie bilatérale	0
- Annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale	14 cas
- Interventions atypiques	3 cas

II - LA RADIOTHERAPIE.

La radiothérapie est employée soit comme complément d'un acte chirurgical, soit comme traitement palliatif en cas de tumeur ovarienne inextirpable mais limitée.

On utilisait, et on utilise encore, dans certains centres, la radiothérapie conventionnelle employant quatre champs d'irradiation : 2 antérieurs et 2 postérieurs avec une dose de 3 500 à 4 000 rads par champ.

L'irradiation pelvienne délivre une dose tumorale beaucoup plus importante qu'une irradiation abdomino-pelvienne.

Avec le Télécobalt, la dose tumorale en profondeur est augmentée tout en diminuant la dose délivrée à la peau, ce qui est très appréciable pour une tumeur située en profondeur comme celle des ovaires. Elle emploie en cas de champs fixes, deux champs (antérieur et postérieur) pour une irradiation pelvienne, et quatre champs (2 antérieur et postérieur et 2 latéraux) pour une irradiation abdomino-pelvienne.

Le cyclocobalt n'est qu'une modalité technique. Par deux champs pendulaires parallèles droit et gauche, on peut arriver à des doses de 4 500 à 5 000 rads au niveau du pelvis.

Dans notre série, 35 irradiations ont été effectuées dont :

16 irradiations pelviennes,

24 irradiations abdomino-pelviennes.

Elles étaient bien tolérées dans l'ensemble, ayant permis d'envisager la suite du protocole thérapeutique par la chimiothérapie sauf dans 5 cas où les malades présentaient une intolérance ; la chimiothérapie lui a succédé immédiatement.

Les isotopes qu'on emploie à l'I.G.R. sont l'Or colloïdal radioactif par injection intra-séreuse (intra-péritonéale), c'est une action purement palliative et qui réalise une radiothérapie de contact, mais qui ne peut intéresser que les petits nodules de 1 à 2 mm d'épaisseur. Nous en avons dénombré 2 cas.

III - LA CHIMIOTHERAPIE.

Nous arrivons maintenant au but de notre exposé. Que peut-on attendre de la chimiothérapie ? Elle a généralement une action palliative et temporaire ; on ne peut espérer aucune guérison effective à mettre sur le compte de la chimiothérapie. On peut obtenir parfois une action spectaculaire, pouvant rendre opérables certaines malades, mais ceci est rare.

Cependant, là où la chirurgie et la radiothérapie présentent des échecs, elle rend d'énormes services, c'est-à-dire :

- Dans les tumeurs étendues inopérables,
- Les disséminations à distance.

Si on ne peut pas parler de guérison, la chimiothérapie apporte souvent une amélioration fonctionnelle physique, générale et psychologique.

Enfin, la chimiothérapie est d'application relativement facile :

- Elle est donnée par voie générale, donc :
- Peut être donnée à titre ambulatoire,
  à domicile après avoir testé la malade
  à l'hôpital dans les phases de début.

Le traitement pratique a été basé dans une série mitrale sur l'emploi de deux produits :

- Thiotépa
- 5 FU

Méthotrexate, Velbé, Endoxan n'ont été employés que pour un petit nombre de cas (5 en 1970).

Le Dégranol a été réservé aux injections intra-pleurales ou intra-péritonéales, exceptions : 5 FU, Thiotépa) Local

Doses :

- THIOTEPA a été donné en série de 100 mg à la dose 10 mg intraveineux/jour.

Les doses totales ont oscillé entre 100 et 750 mg, lorsqu'une évolution suffisamment lente a permis de faire quelques séries.

- 5 FU - Dose totale : 10 - 56 g lorsque là aussi la survie permet la réalisation de plusieurs séries de 15 à 20 g chacune en moyenne.

- DEGRANOL à des doses de 100 à 170 (100 - 150 mg par injection) lorsqu'il existait des épanchements à répétition.

Le traitement d'attaque :

. 2 à 3 cures de Thiotépa à la dose de 100 mg par série et de 10 mg par jour, chacune de ces séries étant séparée de la précédente de 3 semaines.

. 5 FU : 15 à 20 g en perfusion de 500 à 700 mg/jour.

. DEGRANOL : à la dose de 100 à 150 mg intra-séreux.

Le traitement d'entretien :

Ce traitement était destiné aux cas où la chimiothérapie était réalisée seule. Il comporte un traitement continu de Thiotépa de 2 à 3 injections intra-musculaires/semaine de 10 mg chacune et une perfusion intraveineuse hebdomadaire de 5 FU.

-=-=-=-=-=-

TROISIEME PARTIE

RESULTATS ET SURVIE

I - LA RIGUEUR EN MATIERE DE CHIMIOTHERAPIE

Avant, pendant, après tout traitement, un bilan exact des manifestations subjectives et objectives doit être établi. Les éléments des signes physiques doivent être enregistrés sur radiographie, photographie, scintillographie : portées sur une courbe, les numérations sanguines, les variations des constantes biochimiques diverses.

Cette discipline permet de savoir si un traitement est réellement efficace ou non ; il ne faut pas cependant donner une grande valeur aux symptômes subjectifs qui sont susceptibles d'être modifiés :

- soit par des facteurs psychologiques ;
- soit par l'administration d'un placebo.

Certains auteurs ne tiennent compte comme éléments d'appréciation que de :

- la conservation de l'état général ;
- et les modifications des signes physiques.

En fait, nous pensons que l'amélioration des signes subjectifs qui s'intègrent dans un bien-être physique et général ne doit pas être rejetée.

Les signes subjectifs sont représentés par :

- les douleurs ;
- les troubles digestifs.

CRITERES D'EFFICACITE I

Dispar ition ou atténuation des signes douloureux :

- Les facteurs responsables sont, d'une part la masse tumorale, d'autre part les formes nerveuses.

- Les douleurs sont de différents types :

  . douleurs abdominales
  . douleurs pelviennes
  . douleurs abdomino-pelviennes
  . douleurs lombo-rénales
  . douleurs sciatiques
  . douleurs crurales par oedème compressif
  . douleurs thoraciques.

- On note 14 cas d'amélioration des signes douloureux abdomino-pelviens dont une malade de 56 ans qui, après une occlusion du grêle a vu :

  - une fistule cutanéo-intestinale, réparée par les chirurgiens, par un anus temporaire ayant soulagé la malade.

  - Une autre malade ayant subi :

    . un anus sur baguette,
    . et néphrostomie droite.

- D'autre part : 8 cas de douleurs cruro-jambières par oedème compressif :

  . réagissant d'ailleurs d'une façon spectaculaire aux an-coagulants telle la calciparine à dose de 0,4 mg par kilogramme de poids.

- 1 cas d'anurie, avec douleurs lombaires ayant cédé partiellement, mais qui a finalement emporté la malad dans un état cachectique et une masse abdominale monstrueuse.

- 2 cas de sciatique droite qui ont cédé parallèlement avec la diminution de masses pelviennes après le traitement chimiothérapique et enfin,

- 4 cas de sédation de douleurs thoraciques après :

  . ponction pleurale,
  . injection de Dégranol I.P.

L'évolution de la douleur est très capricieuse :

- la sédation survient par périodes variant de quelques jours à quelques semaines, mais la douleur finit toujours par l'emporter nécessitant des antalgiques mineurs ou majeurs.

CRITERES D'EFFICACITE II

La disparition des troubles digestifs inhérents à la tumeur évolue parallèlement à la sédation de l'état sub-occlusif avec son cortège habituel de :

- ballonnements,
- vomissements,
- nausées,
- brûlures gastriques.

Dans 10 cas, on notait l'amélioration de ces signes fonctionnels en même temps que celle de l'E. G. et la diminution de la masse tumorale.

CRITERES D'EFFICACITE III

1°) Amélioration de l'E.G. :

A - Traitement bien supporté sous troubles sanguins de dans 8 cas.

Le tout consistait : - Chimiothérapie seule = 6 cas
- Chimiothérapie + Rx. = 2 cas

- Prise de poids : variant de 500 g - 3000 g.

- Disparition de l'anorexie : aidée par un service de diététique bien organisé.

B - Disparition de l'asthénie : avec :

- réparation de l'anémie par les transfusions sanguines.
- conservation des globules blancs et des plaquettes.

2°) Durée de l'amélioration : est variable.

- Tantôt l'E.G. se détériore aussitôt après le traitement, mort en quelques mois ne permettant pas de faire la Cobaltothérapie prévue.

- Tantôt une bonne conservation de l'E.G. allant de 12 à 18 mois.

CRITERES D'EFFICACITE IV

Au point de vue objectif, le critère repose sur :

- L'appréciation de la masse abdominale au palper.
- La mesure centimétrique des ganglions sus-claviculaires, inguinaux, l'estimation de la modification de taille des ganglions latéro-aortiques par l'intermédiaire de la paroi abdominale.
- Des métastases cutanées (telles que para-ombilicales ou vulvo-vaginales (2 cas)).

- La masse a diminué de volume dans 10 cas :
  - . semble avoir diminué de volume dans 5 cas,
  - . reste stationnaires..... 14 cas,
  - . augmenté de volume ..... 15 cas.

- Dans le cas de diminution de volume : nous pouvons noter
  - . 1 tumeur métastatique vulvo-vaginale,
  - . 1 nodule para-ombilical diminué du 1/3 par rapport à son volume antérieur,
  - . 1 adénopathie sus-claviculaire stationnaire malgré 4500 rads dose/tumeur associée.

L'ascite, nous avons observé : 30 cas d'ascite
6 cas de pleurésie.

Le traitement est constitué par :

. le Dégranol avant tout (10 cas), par voie intra-péritonéale

- Or^{*} : 3 cas, dont 2 seuls employés seuls,
  1 associé + Dégranol,
- Thiotépa local (1 cas)
- 5 Fluoro uracile (2 cas).

Les résultats :

Pour le Dégranol, la reproduction du liquide d'ascite est rapide bien qu'elle soit freinée partiellement par le produit, nécessitant des ponctions et injections de Dégranol à répétition toutes les 24 ou 48 heures.

Quant à l'Or^{*} radioactif : l'assèchement n'est jamais total et le produit beaucoup plus toxique et plus mal toléré.

-=-=-=-

II - RESULTATS DU TRAITEMENT

Cette chimiothérapie a été réalisée dans tous les cas chez les malades présentant des lésions étendues sur le plan pelvien et abdominal, soit des récidives soit des métastases :

- Stade III)
- Stade IV) 86 % des cas

Ces cas annoncent évidemment des résultats peu satisfaisants, seulement il faut noter dès le départ l'effet bénéfique de la chimiothérapie :

- sur certaines lésions comme le dysembryome,
- sur celles qui ont profité du protocole thérapeutique triple associé.

En conclusion de cette étude de 59 cas de chimiothérapie, nous allons grouper sous 4 rubriques les résultats obtenus.

I. - REMISSION APPAREMMENT COMPLETE où on ne note :

- aucune manifestation clinique,
- bon état général, éléments sanguins conservés,
- masse diminuée de volume.

10 cas ont bénéficié certainement du traitement chimiothérapique, 3 cas ont eu une longue rémission de 3 ans. Il s'agit évidemment de forme d'évolution lente. On peut toujours objectiver que c'est la chirurgie et

la radiothérapie qui ont été l'élément majeur du traitement, mais nous avons constaté que les longues rémissions coïncident avec les cures chimiothérapiques.

2.- LA REMISSION INCOMPLETE :

La phase évolutive a cédé mais tous les symptômes n'ont pas disparu. Nous avons dénombré 25 cas.

Par exemple :

. masse stationnaire ou semble diminuée de volume,
. l'état général est bon,
. douleur et troubles digestifs persistants.

3.- ECHEC NON TOTAL :

La phase évolutive se poursuit malgré la régression de quelques manifestations cliniques ; c'est ici que la remarque que nous avons dite dans l'introduction prend toute sa valeur ; une amélioration subjective isolée peut être considérée comme non significative.

Les constatations que nous avons notées ici montrent un ensemble d'amélioration de Signes Fonctionnels et Signes Généraux malgré une augmentation de la masse tumorale = 18 cas.

4.- ENFIN NOUS AVONS CHIFFRE 6 CAS D'ECHEC TOTAL :

où la chimiothérapie a été négative sur :

. Les Signes Fonctionnels, les Signes Généraux,
. La masse continuait à augmenter,
. Les éléments sanguins détruits.

REMISSIONS

	Nombre de cas	%
	59	
Rémissions complètes	10	16 %
Rémissions incomplètes	25	42 %
Echec non total	18	30 %
Echec total	6	10 %

III - ETUDE DE SURVIE DANS LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE COMBINEE DANS LES TUMEURS MALIGNES ETENDUES DE L'OVAIRE.

Comment la chimiothérapie s'intègre dans les autres éléments de la combinaison thérapeutique ?

4 hypothèses sont possibles.

1) Chimiothérapie associée à une chirurgie première suivie de radiothérapie.
2) Chimiothérapie associée à la chirurgie.
3) Chimiothérapie et radiothérapie.
4) Chimiothérapie employée seule.

Nous allons donc décrire dans chacun de ces 4 protocoles

- les indications de chaque méthode
- les résultats obtenus
- les incidents thérapeutiques
- et enfin le taux de survie.

1) Chimiothérapie après chirurgie première suivie de radiothérapie :

Semble être le traitement idéal des tumeurs malignes de l'ovaire.

En effet, c'est dans ce protocole que les résultats obtenus sont les plus satisfaisants et la survie la meilleure.

Les indications de cette méthode dépendent de plusieurs facteurs :

D'abord, l'état de la tumeur ; il est important :

- qu'elle soit limitée à 1 ou 2 ovaires,
- que le maximum de masse tumorale puisse être enlevé,
- il faut noter qu'une tumeur déjà étendue mais mobile n'est pas une contre-indication,
- il en est de même de l'ascite.

Ensuite, de l'E.G. du patient :

Un amaigrissement important, une asthénie des troubles digestifs doivent être traités avant l'application de l'acte opératoire.

Dans notre statistique, c'est dans cette association que les résultats obtenus sont les plus favorables.
Nous avons eu 7 sur 10 cas de rémissions complètes dans l'ensemble de notre étude.

Les incidents thérapeutiques sont minimes.

Les éléments sanguins normaux au début, peuvent après plusieurs cures devenir sensibles au produit.
Les troubles digestifs sont peu importants.

La survie moyenne est de 18,4 mois.

Mais nous n'avons pas compté dans ce chiffre les 3 cas de cette série, qui ont dépassé la survie à 5 ans (courbe 1).

2) La deuxième modalité associe :

Chimiothérapie et chirurgie.

- Mais la chirurgie pratiquée ici est bien différente de la première, il s'agit d'une chirurgie de propreté.

- La tumeur est assez importante, pelvienne ou pelvi-abdominale souvent.

- L'état général est précaire, ne pouvant pas supporter une radiothérapie.

- La tolérance à une radiation est mauvaise obligeant à l'arrêter si le traitement est en cours.

- Au-dessus de 70 ans, nous pensons que la radiothérapie est contreindiquée.

Nous avons dénombré 12 cas.

Les résultats ne sont pas favorables :

- les rémissions sont incomplètes,
- plusieurs cas d'échec total,
- état général mauvais.

Les points particuliers à cette méthode sont :

- la relative conservation des éléments sanguins, mis à part les chutes de globules blancs.

La survie moyenne est de 12,2 mois (courbe 1)

Nous voyons qu'elle est plus mauvaise que la précédente et encore pire que la suivante (Association chimiothérapie - radiothérapie) (courbe 1).

3) La troisième modalité thérapeutique met en commun :

- la chimiothérapie et la radiothérapie.

C'est une association très délicate car celle-ci donne les incidences thérapeutiques les plus sérieux.

Elle correspond à des indications très précises :

- La tumeur est inopérable, mais assez bien limitée pour être accessible aux champs d'irradiation.
- L'état général doit être excellent.
- Les signes biologiques normaux.
- Les éléments sanguins, surtout bien conservés au départ du traitement.
- Les métastases et l'âge supérieur à 70 ans en sont une contre-indication.

Nous comptons 11 cas dans cette série.

- L'efficacité :
  est meilleure que celle de la précédente.
- Quelques cas de rémission complète
  mais aussi de rémission incomplète
- d'échec non total
- d'échec total.

L'état général est bon.

Les incidents particuliers à cette méthode sont :

surtout la chute des globules pouvant aboutir à une pancytopénie par aplasie médullaire.

Les troubles digestifs sont d'importance variable, sous forme :

- de diarrhée,

- d'état subfébrile,
- de subocclusion.

La survie moyenne est de 15, 6 mois nettement supérieure à la précédente (courbe 1).

4) La quatrième modalité emploie :

- la chimiothérapie seule.

C'est ici que nous subissons les plus graves déboires ; les facteurs en présence nous excusent d'ailleurs. En effet, il s'agit :

- de tumeur inopérable avec métastase à distance,
- l'intolérance à la radiothérapie est totale,
- tout acte chirurgical est dangereux,
- au-dessus de 70 ans, c'est la seule thérapeutique permise.

Nous avons 12 cas dans ce lot.

Les critères d'efficacité sont des plus mauvais :

- de nombreux échecs,
- les rémissions ne sont qu'incomplètes.

Dans les incidents thérapeutiques :

- les troubles digestifs donnent un type de vomissements, aérocolie, nausées, brûlures dûes à l'énormité de la masse tumorale.
- les éléments sanguins par contre sont longtemps conservés.

La survie moyenne est de 6, 58 mois. La plus basse de toutes.

ETUDE DE LA SURVIE.

En faisant une étude comparative du taux de survie dans les 4 modalités thérapeutiques, nous trouvons :

4 malades avec une survie de 5 ans, soit 6,9 % (courbe 1)

3 ont bénéficié du traitement triple associé (courbe rouge supérieure) 4,9 %

1 de l'association radio-chimiothérapique (courbe rouge inférieure) 2 %

Les indications thérapeutiques ont été larges.

Les critères d'efficacité maximum.

La survie excellente.

Malheureusement ceci ne concerne que 6,9 % des cas.

Dans le même protocole triple associé :

35 % des cas avec une survie de 18,48 mois. Ceci correspond aux chiffres des autres auteurs.

Pour l'association radio-chimiothérapie

16 % de survie à 15,6 mois.

La survie est nettement supérieure à celle du protocole chimio-chirurgical , ceci étant une question de terrain et de volume tumoral comme nous l'avons vu.

Pour le traitement chimio-chirurgical

20 % à 12,2 mois.

L'échec est important. L'acte chirurgical n'est pas toujours inoffensif, il peut donner un coup de fouet aux lésions (courbe 2).

Dans la chimiothérapie employée seule

20 % à 6,58 mois.

L'échec est plus important encore.

Tout acte traumatisant était interdit contre la tumeur. Elle évolue de son propre essor sans chimiothérapie.

Nous concluons donc que :

- Le traitement triple chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie est le traitement logique du cancer de l'ovaire dans ses formes étendues

- L'association radio-chimiothérapie donne une survie meilleure que la chimio-chirurgie dans les formes étendues (courbe 3).

En effet, si on additionne les éléments de la courbe 1 pour avoir la courbe de survie obtenue par chimiothérapie combinée avec ou sans radiothérapie et celle avec ou sans chirurgie,

Nous notons :

Une survie moyenne sans radiothérapie de 9,3 mois

pour une survie sans chirurgie de 10,5 mois

Par contre,

La survie moyenne avec radiothérapie est de 17 mois,

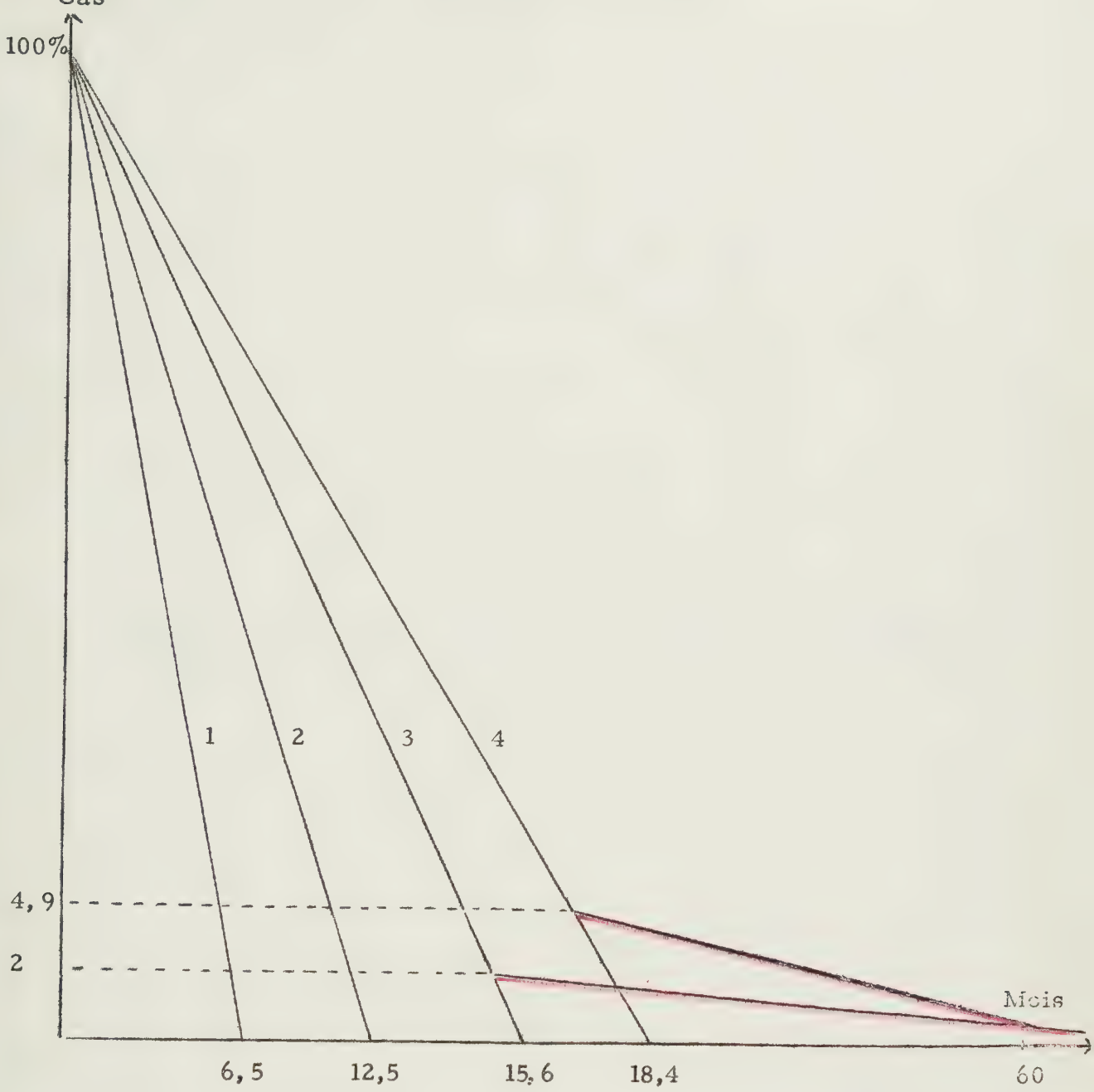
nettement supérieure à celle du traitement

avec chirurgie qui est de 15,3 mois

Ces 4 éventualités affirment la supériorité du traitement avec radiothérapie sur le traitement sans radiothérapie (ou avec chirurgie, ce qui revient au même).

- Enfin, 90 % meurent avant 2 ans. Ce chiffre est important mais nous signalons que le 1/3 de nos malades viennent de l'extérieur et qu'il y a incontestablement un certain retard du diagnostic et de la mise en route du traitement (fig. 4).

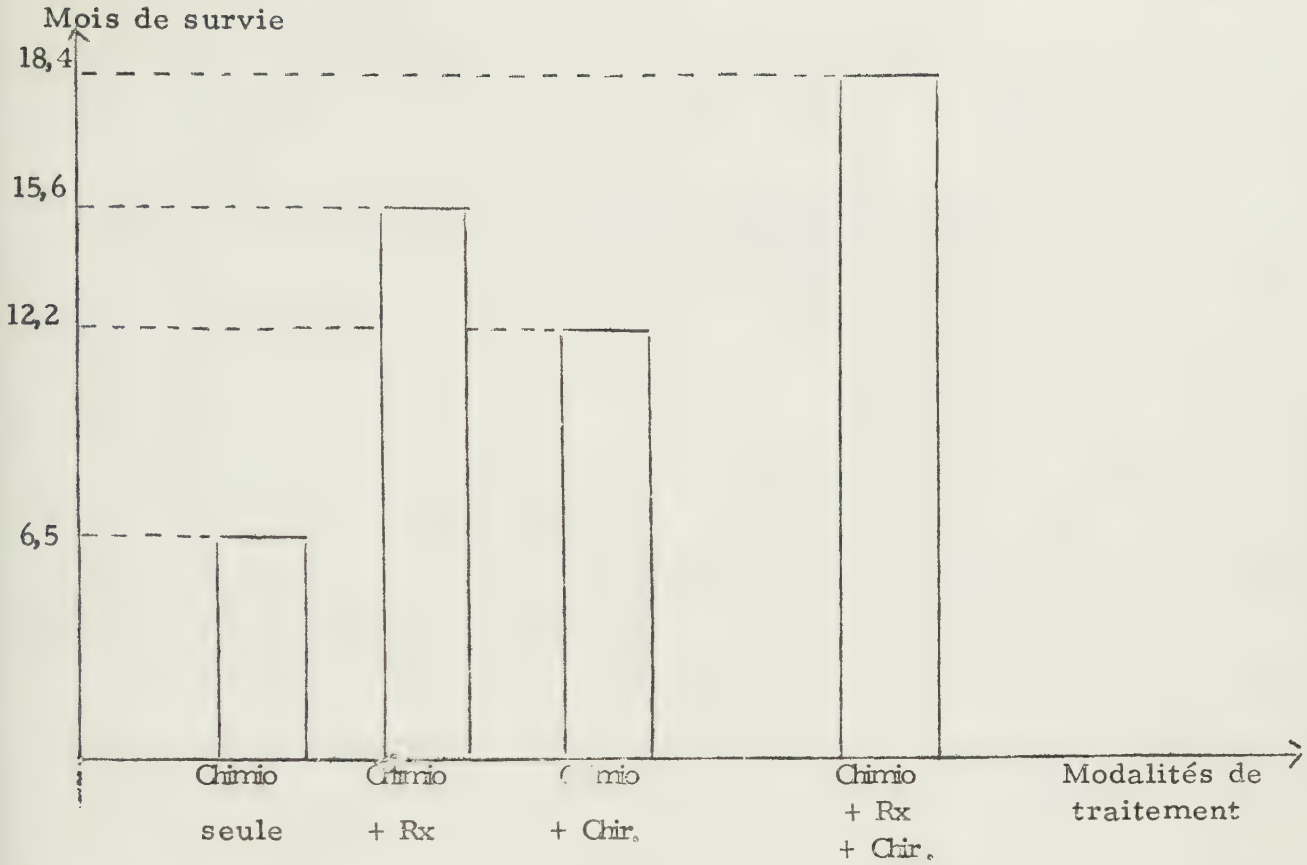
SURVIE EN MOIS



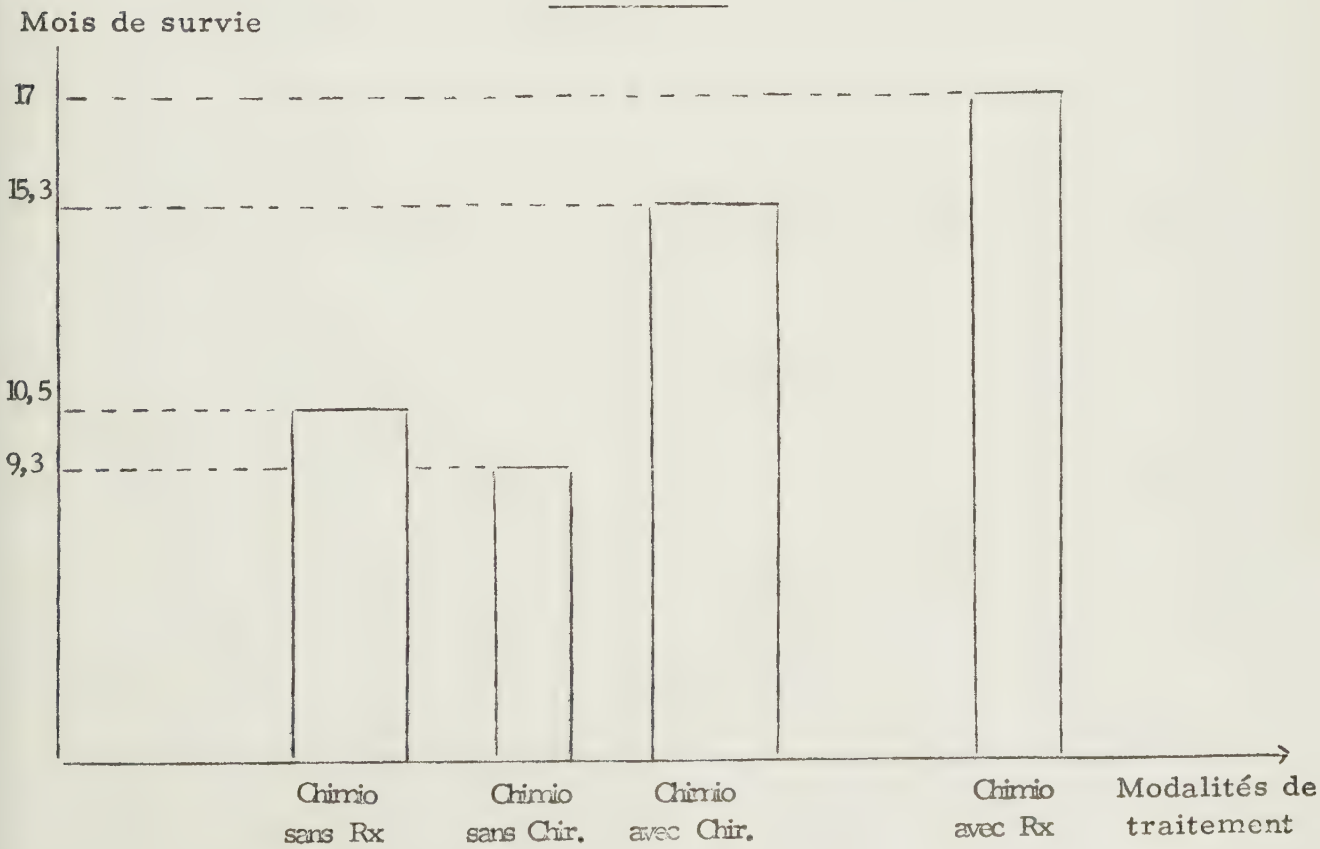
COURBE 1

Tracé 1	Chimio seule
" 2	Chimio + chirurgie
" 3	Chimio + Rx
" 4	Chimio + Rx + chirurgie

Tracés rouges : survie à 5 ans



COURBE 2



COURBE 3

ETUDE DE SURVIE

Nombre total de cas	59	
Survie moyenne	22,7 mois	
	Nombre	%
Survie $\geqslant$ 1 an	24	40 %
Survie $\geqslant$ 2 ans	30	51 %
Survie après 5 ans	4	6,9 %

FIGURE 4.

C O N C L U S I O N

A l'occasion de 59 dossiers de cancers de l'ovaire étendus, nous avons pu mettre en évidence une efficacité incontestable du Thiotépa et du 5 Fluoro-Uracile. Leur action est certes inconstante, mais dans l'état actuel des choses, on ne peut espérer une guérison définitive. Cependant, dans un certain nombre de cas, la survie globale a été améliorée les malades ont été soulagés.

Nous souhaitons la diffusion plus large de la chimiothérapie et son insertion dans le protocole thérapeutique du cancer de l'ovaire basé sur la chirurgie et la radiothérapie.

Enfin une question se pose : peut-on l'appliquer dans les formes peu étendues pour éviter et prévenir les stades hautement mortels que nous venons de voir ?

-=-=-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

BECK R.E. et BOYES D.A.

Traitement de 126 cas de carcinomes ovariens avancés avec le cyclophosphamide.
Lavat medical, Octobre 1938, 39, n° 8, 708-712, 5 tableaux.

BRUK A.A., LASKUTOVA G.P. et coll.

Altérations de l'érythropoièse chez les malades atteints de tumeurs malignes de l'ovaire au cours de la chimiothérapie.
VOP. ONKOL., 1967, 13 (12), 21-23.

GREENSPAN E.M.

Le Thiotepa et le methotrexate dans le cancer avancé de l'ovaire.
J. Mount Sinaï Hosp., Janvier-Février 1968, 35, n° 1, 52-67.

GREENSPAN E.M. et FIEBER M.

Combinaison chimiothérapique du Cancer de l'ovaire avancé avec l'antimetobolite methotrexate et l'agent alcoylant Thiotepa.

KUZMINA N.A.

L'emploi du Thiotepa dans les cancers de l'ovaire.
A Koucherstvo i guinek (Moscou), Av. 1966, n° 4, 10-13.

MALKASIAN G.D., MUSSEY E., DECKER D.G., JOHNSON C.E.

Chemotherapy of gynecologic sarcomas.
Cancer Chemotherap. Rep., 1967, 51: 507-516.

MARIETHOD P. et STAMMO

Comparaison de l'évolution des cancers primitifs de l'ovaire traités avec et sous chimiothérapie.
Gynecologia, 1968, 165, n° 2, 96-100 (texte français).

MATHE Georges.

La chimiothérapie anti-cancéreuse à l'usage des praticie
(Expansion Scientifique).

MERGER R. et BOUCCARA L.

Traitement des formes végétantes du cancer de l'ovaire par un cyclophosphamide : l'endoxan.
Bull.Fed. Soc.Gyn.obst., 1963, 15, n° 5 bis, 358-359.

MOORE G.E., BROSS I.D. et coll.

Effects of chlorombucil (NSC - 3088) in 374 patients with advanced cancer.
Cancer Chemother.Rep., 1968, 52: 661-666.

NOVIKOVA L.A.

Systemic chemotherapy in the treatment of ovarion cance
in : "Gentil F., JUNQUEIRA A.C. - ovarion Cancer" - UICE Monograph series - spring - verlag - Berlin, 1968, vol. 11, pp.239-245.

RAVINA A., LEPAGE P. et RAVINA J.H.

Place de la chimiothérapie dans le traitement des cancer évolués de l'ovaire.
Bull.Fed.Soc.Gyn.obst., 1963, 15, n° 5 bis, 320-321.

RAVINA A. et RAVINA J.H.

Quelques cas de cancers avancés de l'ovaire traités par chimiothérapie.
Presse Médicale, 2 Mars 1963, 71, n° 11, 554-556.

RUTLEDGE F. et BURNS B.C.

Chimiothérapie pour cancer ovarien avancé.
Am.J.obst.gyn., 15 Nov. 1966, 96, n°6, 761-772, 5 tabl.

SCHMITT H.

Eléments de pharmacologie, p.462-468.

SENEZE J. et VIGNE Ph.

Les tumeurs de l'ovaire.
E.M.C. Gyn., Fév. 1966, fasc. 680 A 10.

SKLAROFF D.M.

Radiotherapie et chimiotherapie associées dans le traitement du cancer de l'ovaire.
Radiology, Fév. 1962, 78, n° 2, 272-273.

VARANGOT J.

Classification générale des tumeurs ovariennes.
Revue du Praticien, 1er Juin 1965, 15, n° 16, p. 2119-2130.

WALLACH R.C., KABAKOW B., et coll.

Thiotepa chemotherapy for ovarion carcinoma.
Influence of remission and toxicity on survival.
Obstet. and Gynec., 1970, 35, 278 286.

WOLFF J.P.

La chimiothérapie des Tumeurs malignes de l'ovaire.
C.R. Soc. française Gyn. Juin-Octo. 1960, 30, n° 6, 401-403.

WOLFF J.P. et IKONIKOFF L.K.

La chimiothérapie des tumeurs malignes de l'ovaire.
Essais et résultats du Thiotepa à l'Institut Gustave Roussy
Bull. Fed. Soc. Gyn. obst., 1963, 15, n° 5 bis, 315-319.

WOLFF J.P. et TOUDOIRE A.

Tumeur maligne de l'ovaire et Thiotepa, une voie d'introduction originale.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst., Avril-Mai 1966, 18, n° 2, 131-134.

-=-=-=-=-=-

Vu, le Président de Thèse

P. DENOIX

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine de Paris - Sud

A. MONSAINGEON

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET